



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 239/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/23078</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Mai 1999 (14.05.99)</p>
---	------------------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06571

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Oktober 1998 (16.10.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 48 238.4	31. Oktober 1997 (31.10.97)	DE
197 52 904.6	28. November 1997 (28.11.97)	DE
198 09 376.4	5. März 1998 (05.03.98)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMBERG, Wilhelm [DE/DE]; Schälzigweg 79, D-68723 Schwetzingen (DE). JANSEN, Rolf [DE/DE]; C 2.20, D-68159 Mannheim (DE). HERGENRÖDER, Stefan [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 108, D-55128 Mainz (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

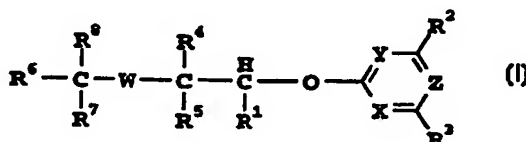
(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: NEW CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, CARRYING AMIDO SIDE-CHAINS; PRODUCTION AND USE AS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: NEUE CARBONSÄUREDERIVATE, DIE AMIDSEITENKETTEN TRAGEN, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ENDOTHELIN-REZEPTORANTAGONISTEN



(57) Abstract

The invention relates to carboxylic acid derivatives of formula (I), wherein the substituents have the meaning as commented in the description. It also relates to the production and use of same as endothelin receptor antagonists.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei die Substituenten die in der Beschreibung erläuterte Bedeutung haben, die Herstellung und Verwendung als Endothelinrezeptorantagonisten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neue Carbonsäurederivate, die Amidseitenketten tragen, ihre Herstellung und Verwendung als Endothelin-Rezeptorantagonisten

5 Beschreibung

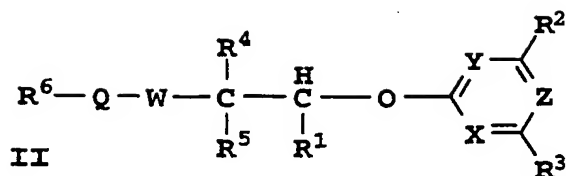
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

- 10 Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).
- 20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten involviert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose und Asthma (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996)).
- 30

- Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A- und ET_B-Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Demnach sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an die beiden Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.
- 40

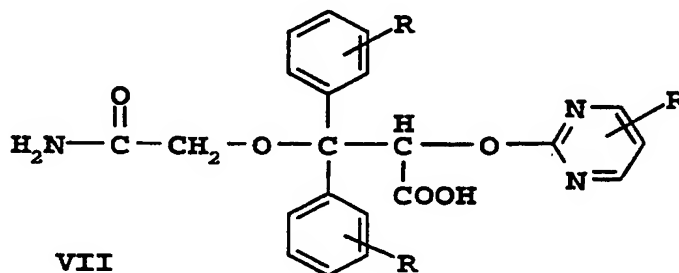
- In der Patentanmeldung DE 19636046.3 wurden gemischte ET_A/ET_B-Rezeptorantagonisten beschrieben. Wichtig für diese Verbindungen ist der Spacer Q (Siehe Formel II), der in seiner Länge einer C₂-C₄-Alkylkette entspricht, und die Funktion hat, in den Verbindungen der Formel II einen definierten Abstand zwischen R⁶ und W herzustellen.
- 45

5



Weiterhin sind in der Patentanmeldung WO 97/38980 folgende Verbindungen der Formel VII als Endothelinrezeptorantagonisten
10 beschrieben:

15



20 Als Vorteil dieser Verbindungen wird die niedrige Plasmabidung genannt.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß mittels des Spacers
Q = R⁶CR⁷R⁸ (siehe Formel I) in Abhängigkeit von R⁶ = Amid die
25 Rezeptoraffinität und -selektivität beeinflusst werden kann. Somit
können entweder ET_A-selektive, ET_B-selektive oder aber gemischte
Reptorantagonisten hergestellt werden.

Als ET_A (ET_B)-spezifische Antagonisten bezeichnen wir hier solche
30 Antagonisten, deren Affinität zum ET_A (ET_B)-Rezeptor mindestens
zehnfach höher ist als ihre Affinität zum ET_B (ET_A)-Rezeptor.
Bevorzugt sind solche Verbindungen, deren Affinitätsunterschied
zu den beiden Rezeptoren mindestens zwanzig beträgt.

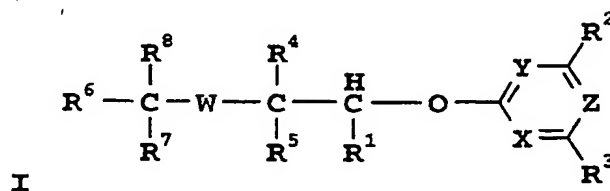
35 Gemischte Endothelinrezeptorantagonisten sind solche
Verbindungen, die mit ungefähr gleicher Affinität an den ET_A und
den ET_B Rezeptor binden. Ungefähr gleiche Affinität zu den Rezep-
toren besteht, wenn der Quotient der Affinitäten größer 0,05
(bevorzugt 0,1) und kleiner 20 (bevorzugt 10) ist.

40

Es bestand nun die Aufgabe Verbindungen zu identifizieren, die zu
einer der drei Selektivitätsgruppen gehören.

45

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



10 R¹ steht für Tetrazol oder für eine Gruppe



in der R folgende Bedeutung hat:

15

a) ein Rest OR⁹, worin R⁹ bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

20

C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl, CH₂-Phenyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

25

Eine C₃-C₆-Alkenyl - oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

30

R⁹ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

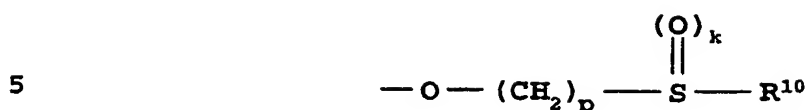
35

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann.

40

45

c) eine Gruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R^{10} für

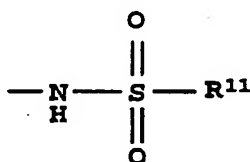
10

C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkynyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:

15 Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Mercapto, Amino, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$.

d) ein Rest

20



25

worin R^{11} bedeutet:

C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_4 -Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

30

Phenyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Mercapto, Amino, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$

35

Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

40 R^2 Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, C_1 - C_4 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio, oder CR^2 ist mit CR^{10} wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

45

X Stickstoff oder Methin.

Y Stickstoff oder Methin.

- 5 Z Stickstoff oder CR¹², worin R¹² Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl, bedeutet oder CR¹² bildet zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen
10 durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder N(C₁-C₄-Alkyl) ersetzt sein können.

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

- 15 R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkylthio, oder CR³ ist mit CR¹² wie
20 unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

- 25 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substi-
30 tuiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder

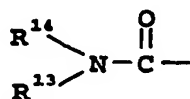
- 35 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

C₃-C₈-Cycloalkyl.

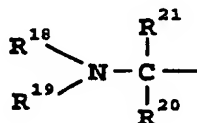
40

R⁶ eine Gruppe

45



oder



R¹³ und R¹⁴ (die gleich oder verschieden sein können):

Wasserstoff mit der Maßgabe, daß R¹³ und R¹⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sein dürfen,

5

C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkinyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Amino, Carboxamid, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Indan-1-yl, Indan-2-yl, Tetrahydronaphthalin-1-yl, Tetrahydronaphthalin-2-yl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;

20

C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy;

25

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Carboxamid, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

30

35

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C₃-C₇-Alkylenkette, die ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, und in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff oder N(C₁-C₄-Alkyl), ersetzt sein kann, wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-;

45

oder R^{13} und bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C_3 - C_7 -Alkylenkette oder C_4 - C_7 -Alkenylenkette, die jeweils ein- bis dreifach mit C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann, und an die jeweils ein Phenylring annelliert ist, der ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Hydroxy, Carboxy, Amino, Carboxamid.

R^7 und R^8 (die gleich oder verschieden sein können):
Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl.

R^{15} C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Carboxamid oder $CON(C_1-C_4-Alkyl)_2$.

R^{18} Wasserstoff;
 C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Alkenyl oder C_3 - C_8 -Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Carboxy, Cyano, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Amino, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Amino, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, oder C_1 - C_4 -Alkylthio;

C_3 - C_8 -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, R^{15} , C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio;

- R¹⁹ C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₂-C₈-Alkenylcarbonyl oder C₂-C₈-Alkynylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;
- Benzyloxy carbonyl, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl;
- Phenylcarbonyl oder Naphthylcarbonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- C₁-C₈-Alkylsulfonyl, C₃-C₈-Alkenylsulfonyl oder C₃-C₈-Alkynylsulfonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, wobei der genannte Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;
- C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl;
- Phenylsulfonyl oder Naphthylsulfonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio.

R²⁰ Wasserstoff;

5 C₁-C₄-Alkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Indolyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder
10 mehrfach substituiert sein können, z.B. ein bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkylthio.

R²¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl.

15

W Schwefel oder Sauerstoff.

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

20 Ein Alkalimetall ist z.B. Lithium, Natrium, Kalium;

Ein Erdalkalimetall ist z.B. Calcium, Magnesium, Barium;

25 C₃-C₈-Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl;

C₁-C₄-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl,
30 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

C₁-C₄-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B.
35 Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluorethoxy oder Pentafluorethoxy;

40 C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

C₂-C₄-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenyl,
45 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

C₂-C₄-Alkinyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinyl, 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-Butin-4-yl;

C₁-C₄-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy, 5 Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

C₃-C₆-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

10

C₃-C₆-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

C₁-C₄-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl- 15 thio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;

C₁-C₄-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. 20 Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl, 1-Propylcarbonyl, 1-Butylcarbonyl;

C₁-C₄-Alkoxycarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Metoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycar- 25 bonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z.B. 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl

30 C₁-C₈-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C₁-C₄-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

C₁-C₈-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C₁-C₄-Alkylcarbonyl, 1-Pentylcarbonyl, 1-Hexylcarbonyl, 1-Heptyl- 35 carbonyl oder 1-Octylcarbonyl;

C₂-C₈-Alkenylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenylcarbonyl, 1-Propen-3-ylcarbonyl, 1-Propen-2-ylcarbonyl, 1-Propen-1-ylcarbonyl, 2-Methyl-1-propenylcarbonyl, 1-Buten-1-yl- 40 carbonyl, 1-Penten-1-ylcarbonyl, 1-Octen-1-ylcarbonyl;

C₂-C₈-Alkinyllcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinylcarbonyl, 1-Propin-3-ylcarbonyl, 1-Propin-1-ylcarbonyl, 1-Butin-1-ylcarbonyl, 1-Pentin-1-ylcarbonyl, 1-Octin-1-yl- 45 carbonyl;

C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, clobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylcarbonyl, 4-Methylcyclohex-1-yl-carbonyl Cycloheptylcarbonyl oder Cyclooctylcarbonyl;

- 5 C₁-C₄-Alkylsulfonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder 2-Propylsulfonyl, 1-Propylsulfonyl, 2-Methyl-1-propylsulfonyl, 1-Butylsulfonyl;

C₁-C₈-Alkylsulfonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

- 10 C₁-C₄-Alkylsulfonyl, 1-Pentylsulfonyl, 1-Hexylsulfonyl, 1-Heptylsulfonyl oder 1-Octylsulfonyl;

C₃-C₈-Alkenylsulfonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

- 15 1-Propen-3-ylsulfonyl, 1-Propen-2-ylsulfonyl, 1-Propen-1-ylsulfonyl, 2-Methyl-1-propen-1-ylsulfonyl, 1-Buten-1-ylsulfonyl, 1-Penten-1-ylsulfonyl, 1-Octen-1-ylsulfonyl

C₃-C₈-Alkinylsulfonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

- 20 1-Propin-3-ylsulfonyl, 1-Propin-1-ylsulfonyl, 1-Butin-1-ylsulfonyl, 1-Pentin-1-ylsulfonyl, 1-Octin-1-ylsulfonyl

C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl ist z.B. Cyclopropylsulfonyl, Cyclobutylsulfonyl, Cyclopentylsulfonyl, Cyclohexylsulfonyl, 4-Methylcyclohex-1-ylsulfonyl Cycloheptylsulfonyl oder Cyclooctylsulfonyl;

25

Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen

- 30 (sog. Prodrugs).

Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherr-

- 35 schen.

Die Verbindungen I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. III, IV und V, können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche

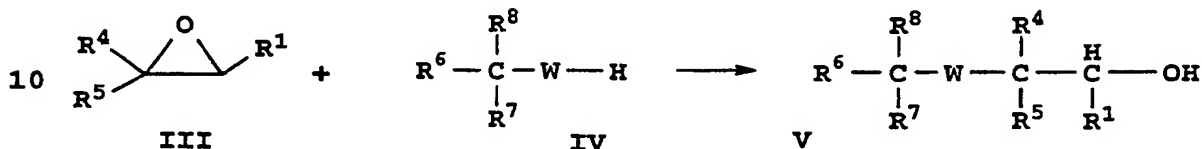
- 40 Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben ge-

- 45 nannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für ET_A und ET_B Rezeptoren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als

selektive und als gemischte Antagonisten, wie sie eingangs definiert wurden.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel V, in denen W Schwefel oder Sauerstoff ist, kann wie in WO 96/11914 beschrieben, erfolgen.



Verbindungen der Formel V können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomerenreinen Verbindungen der Formel III ausgeht und sie wie in WO 96/11914 beschrieben mit Verbindungen der Formel IV umsetzt.

Weiterhin kann man enantiomere Verbindungen der Formel V erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel V eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen durchführt. Als solche Basen eignen sich z.B. 4-Chlorphenylethylamin und die Basen, die in WO 96/11914 genannt werden.

25

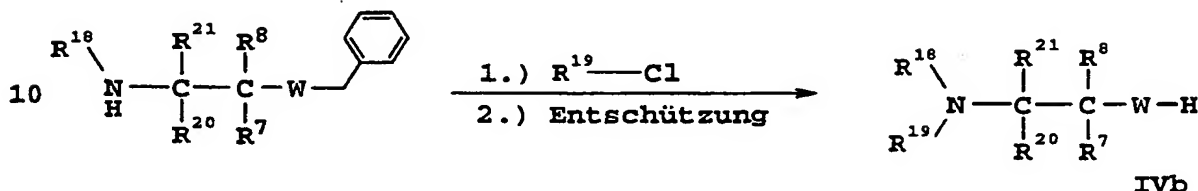
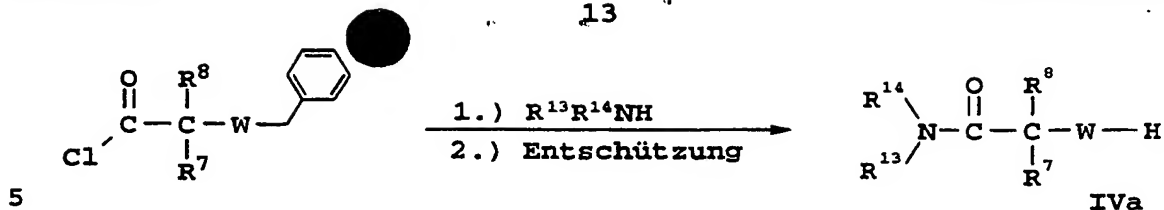
Darüberhinaus kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel V über eine sauer katalysierte Umetherung erhalten, wie dies in DE 19636046.3 beschrieben wurde.

30 Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III wurde in WO 96/11914 beschrieben, während Verbindungen der allgemeinen Formel IVa ($\text{R}^6 = \text{Amid}$) bzw. IVb ($\text{R}^6 = \text{Sulfonamid/Amid}$) entweder bekannt sind oder durch allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden können wie z.B:

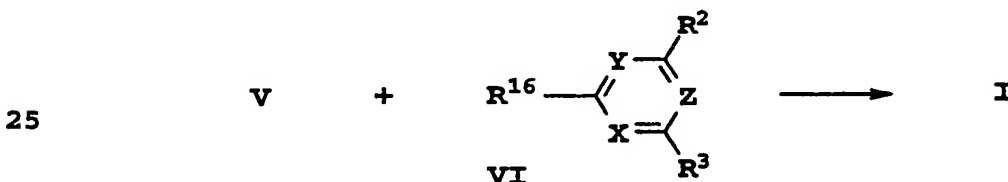
35

40

45



- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel V, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen
- 20 der allgemeinen Formel VI zur Reaktion bringt.



- In Formel VI bedeutet R^{16} Halogen oder $\text{R}^{17}-\text{SO}_2-$, wobei R^{17}
- 30 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Ferner ist mindestens eines der Ringglieder X oder Y oder Z Stickstoff. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes V bewirkt, in einem
- 35 Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

- Verbindungen des Typs I mit $\text{R}^1 = \text{COOH}$ lassen sich auf diese Weise direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt V, in dem
- 40 $\text{R}^1 \text{COOH}$ bedeutet, mit zwei Äquivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.
- 45 Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können,

wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

10

Verbindungen der Formel VI sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

20

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, indem man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R^1 COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR^9 umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, indem man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R^1 für eine Gruppe COOM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Equivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durch-

führen und wird teilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

In einigen Fällen ist zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I die Anwendung allgemein bekannter Schutzgruppentechniken erforderlich. Soll beispielsweise R^{13} = 4-Hydroxyphenyl bedeuten, so kann die Hydroxygruppe zunächst als Benzylether geschützt sein, der dann auf einer geeigneten Stufe in der Reaktionssequenz gespalten wird.

10

Verbindungen der Formel I, in denen R^1 Tetrazol bedeutet, können wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 20 R^2 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2$, $C_1-C_4\text{-Alkyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_4\text{-Halogenalkyl}$, $C_1-C_4\text{-Halogenalkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Hydroxyalkyl}$, oder CR^2 ist mit CR^{12} wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 25 X Stickstoff oder Methin;
- Y Stickstoff oder Methin;
- 30 Z Stickstoff oder CR^{12} , worin R^{12} Wasserstoff, Fluor oder $C_1-C_4\text{-Alkyl}$ bedeutet oder CR^{12} bildet zusammen mit CR^2 oder CR^3 einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-O-$, $-CH=CH-CH_2O-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$, $-CH=C(CH_3)-O-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-O-$, oder $-C(CH_3)=C(CH_3)-S$;

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

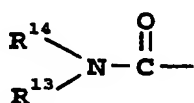
- 40 R^3 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2$, $C_1-C_4\text{-Alkyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_4\text{-Halogenalkyl}$, $C_1-C_4\text{-Hydroxyalkyl}$, $C_1-C_4\text{-Halogenalkoxy}$, oder CR^3 ist mit CR^{10} wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

45

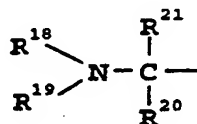
R^4 und R^5 (die gleich oder verschieden sein können):

- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl) oder N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder
- Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind
- C₃-C₈-Cycloalkyl;
- R⁶ eine Gruppe

20



oder



- wobei das Molgewicht der Gruppen R¹³ und R¹⁴ zusammengekommen mindestens 60 betragen muß.

R¹³ und R¹⁴ (die gleich oder verschieden sein können):

- Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Amino, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;
- C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy;

Phenyl oder Anthryl, die jeweils durch eine oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Carboxy, Hydroxy, Amino, R^{15} , C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann, durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio;

10

oder R^{13} und R^{14} bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C_3 - C_7 -Alkylenkette, die ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, und in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel, ersetzt sein kann, wie $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-S-(CH_2)_2-$;

15

oder R^{13} und R^{14} bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C_3 - C_7 -Alkylenkette oder C_4 - C_7 -Alkenylenkette, an die ein Phenylring anneliert ist, wie 7-aza-bi-cyclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien, 2,3-Dihydroindol, Indol, 1,3-Dihydroisindol, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei jeweils der Phenylring ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Hydroxy, Carboxy.

20

25

Das Molgewicht der Gruppen R^{13} und R^{14} zusammengenommen muß mindestens 46 sein.

30

R^7 und R^8 (die gleich oder verschieden sein können):

Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl.

R^{15} C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Carboxamid oder $CON(C_1-C_4-Alkyl)_2$.

35

R^{18} Wasserstoff;

40

C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_4 -Alkenyl oder C_3 - C_4 -Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy,

45

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

5 C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: C₁-C₄-Alkyl;

10 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Hydroxy, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy;

15 R¹⁹ C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₂-C₄-Alkenylcarbonyl oder C₂-C₄-Alkinylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein
20 können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

25 C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: C₁-C₄-Alkyl;

30 Phenylcarbonyl oder Naphthylcarbonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, Hydroxy, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, oder C₁-C₄-Alkylthio;

35 C₁-C₄-Alkylsulfonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, wobei der genannte Arylrest seinerseits ein- bis dreifach substituiert sein kann, durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

40

C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl;

45 Phenylsulfonyl oder Naphthylsulfonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,

C₁-C₄-Alkoxy r C₁-C₄-Alkylthio;

R²⁰ Wasserstoff;

- 5 C₁-C₄-Alkyl, wobei diese Reste jeweils einfach substituiert sein können durch: Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Amino, C₃-C₈-Cycloalkyl, Indolyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy,
- 10 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino oder C₁-C₄-Alkylthio.

R²¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl.

W Schwefel oder Sauerstoff;

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 20 R² Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Hydroxymethyl, oder CR² ist mit CR¹² wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

X Stickstoff oder Methin;

25

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹², worin R¹² Wasserstoff, Fluor oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten oder CR¹² bildet zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-;

35

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff

- R³ Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Hydroxymethyl, oder CR³ ist mit CR¹² wie unter Z angegeben zu
- 40 einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

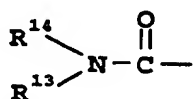
R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

- 45 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl,

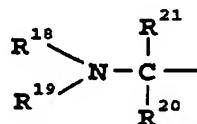
das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Halogenalkoxy; oder

- 5 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind
- 10 C₅-C₇-Cycloalkyl;
- R⁶ eine Gruppe

15



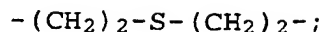
oder



- 20 wobei das Molgewicht der Gruppen R¹³ und R¹⁴ zusammengekommen mindestens 60 sein muß.

R¹³ und R¹⁴ (die gleich oder verschieden sein können):

- 25 Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl, C₃-C₅-Alkenyl oder C₃-C₅-Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Carboxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten
- 30 Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂; C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Carboxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy;
- 35 Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, Carboxy, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
- 40 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C₃-C₇-Alkylenkette, die ein- oder mehrfach substituiert
- 45 sein kann mit C₁-C₄-Alkyl und in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel, ersetzt sein kann, wie -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-,



oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C₃-C₇-Alkylenkette an die Phenylring anneliert ist wie
5 2,3-Dihydroindol, Indol, 1,3-Dihydroisoindol, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei der Phenylring jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Hydroxy, Carboxy.

10

Die Gruppen R¹³ und R¹⁴ zusammengenommen müssen mindestens 5 Kohlenstoffatome enthalten.

R⁷ und R⁸ (die gleich oder verschieden sein können):

15

Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl.

R¹⁵ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid
20 oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂.

20

R¹⁸ Wasserstoff;

25

C₁-C₄-Alkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy;

30

C₃-C₈-Cycloalkyl;

35

Phenyl, der ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, Hydroxy, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkoxy;

40

R¹⁹ C₁-C₄-Alkylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy;

45

C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl;

Phenylcarbonyl oder Naphthylcarbonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy;

C₁-C₄-Alkylsulfonyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, der seinerseits ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl;

Phenylsulfonyl oder Naphthylsulfonyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl;

R²⁰ Wasserstoff; C₁-C₄-Alkyl.

R²¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl.

25 W Schwefel oder Sauerstoff;

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Arrhythmie, akutem/chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravasculärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und by-pass Operationen, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera

40 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer. Bevorzugt sind Kombinationen

45 aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und ACE-Hemmern. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Beta-Blockern.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Diuretika.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Substanzen, die die

- 5 Wirkung von VEGF (vascular endothelial growth factor) blockieren. solche Substanzen sind Beispielsweise gegen VEGF gerichtete Antikörper oder spezifische Bindeproteine oder auch niedermolekulare Substanzen, die VEGF Freisetzung oder Rezeptorbindung spezifisch Hemmen können.

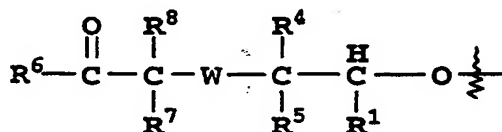
- 10 Die vorstehend genannten Kombinationen können gleichzeitig oder nacheinander zeitlich abgestuft verabreicht werden. Sie können sowohl in einer einzigen galenischen Formulierung oder auch in getrennten Formulierungen eingesetzt werden. Die Applikationsform kann auch unterschiedlich sein, beispielsweise können die Endo-
15 thelinrezeptorantagonisten oral und VEGF-Hemmer parenteral verabreicht werden.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen, sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

- 20 Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein strukturelles Fragment der Formel

25



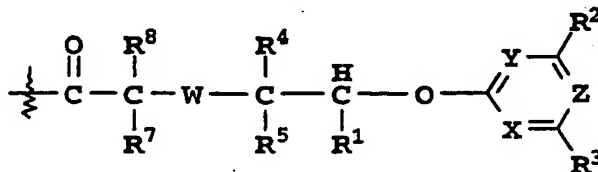
30

worin die Reste R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und W die oben genannte Bedeutung haben.

- 35 Solche strukturellen Fragmente eignen sich als strukturelle Bestandteile von Endothelin-Rezeptorantagonisten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Endothelin-Rezeptorantagonisten, bestehend aus einem strukturellen Fragment der Formel

40



45

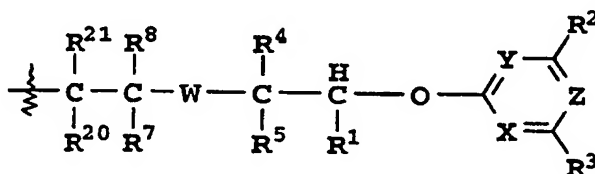
worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, W, X, Y und Z die oben genannte Bedeutung haben, kovalent verknüpft mit einer Gruppe, die ein Molekulargewicht von mindestens 30, bevorzugt 40, aufweist.

5

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind

Endothelin-Rezeptorantagonisten, bestehend aus einem strukturellen Fragment der Formel

10

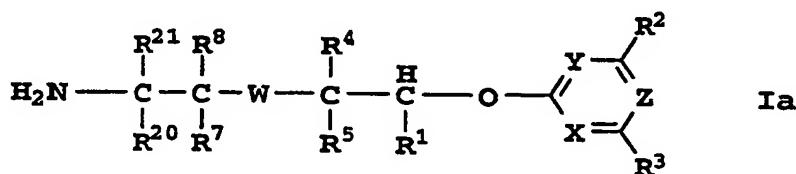


15

worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R²⁰, R²¹, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, über ein N-Atom kovalent verknüpft mit einer Gruppe, die ein Molekulargewicht von mindestens 58 aufweist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel Ia

25



30

worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R²⁰, R²¹, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

35 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

40 Membranpräparation

Die ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F₁₂-Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10 % fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM

45 Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco, Sigma Nr P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsin-halti-

ger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt.

- 5 Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 10^8 Zellen/ml Puffer (50 mM Tris-HCl Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert (Branson Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

10 Bindungstests

- Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM $MnCl_2$, 40 mg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg
- 15 Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [^{125}J]- ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM [^{125}J]- ET_3 (ET_B -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Test-substanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtra-
- 20 tion über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeits-zintillationszähler quan-
- 25 tifiziert.

Testung der ET-Antagonisten in vivo:

- Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital
- 30 narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

- In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET_1 zu
- 35 einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

- Den Testtieren wurde 30 min vor der ET_1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen
- 40 Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

p.o. - Testung der gemischten ET_A - und ET_B -Antagonisten:

- 45 Männliche 250-350g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt. 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A.

carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

40 Beispiel 1:

2-Benzyloxyessigsäure-di-n-butylamid

Bei -10°C wurden 5 g 2-Benzyloxyessigsäure in 50 ml THF vorgelegt und nacheinander 3 g N-Methylmorpholin und 4 g Chlorameisensäureisobutylester zugetropft. Es wurde 10 Minuten nachgerührt und dann wurden 5 ml di-n-Butylamin und weitere 3 g N-Methylmorpholin

zugegeben. Nach einer Stunde wurde der Ansatz auf 500 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 7 g eines Öls isoliert, welches gleich weiter eingesetzt wurde.

Beispiel 2:

2-Hydroxyessigsäure-di-n-butylamid

10

In 50 ml Ethanol wurden 4 g 2-Benzoyloxyessigsäure-di-n-butylamid gelöst und eine Spatelspitze Pd/Kohle zugegeben. Der Ansatz wurde 16 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, anschliessend der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 3 g eines Öls isoliert, welches direkt weiter umgesetzt wurden.

Beispiel 3:

20 2-Hydroxy-3-(N,N-di-n-butyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

Es wurden in 30 ml Methylenchlorid 1,3 g des 2-Hydroxy-essigsäure-di-n-butylamids und 1,8 g des 2,3-Epoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylesters gelöst und bei Eiskühlung eine katalytische Menge p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 24 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz auf Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, die abgetrennte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie gereinigt und es wurden 1,4 g eines Öls isoliert, welches direkt weiter umgesetzt wurden.

Beispiel 4:

35 2-Hydroxy-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

Es wurden 1,42 g des 2-Hydroxy-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester in 10 ml Dioxan und 4,8 ml 1 N Natronlauge gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 1,1 g Öl isoliert, welches direkt weiter eingesetzt wurde.

Beispiel 5:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-347)

5

- In THF wurden 560 mg der 2-Hydroxy-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure vorgelegt und 63 mg Lithiumamid und 10 Minuten später 256 mg 2-Methylsulfon-4,6-dimethylpyrimidin zugegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden bei 50°C gerührt und dann mit Wasser versetzt. Mit Zitronensäure wurde die wässrige Phase angesäuert und mit Essigester wurde extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Das isolierte Produkt wurde aus Ether/n-Hexan auskristallisiert.

15

¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,20 ppm (10 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,15 (1 H, s), 4,50 (1 H, d), 4,20 (1 H, d), 3,30 (2 H, dd), 2,95 (2 H, dd), 2,35 (6 H, s), 1,55-1,00 (8 H, m), 0,95 (3 H, tr), 0,80 (3 H, tr).

20

ESI-MS: M⁺ = 533

Beispiel 6:

25 N-Propyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid

Bei 0°C wurden 5,16 g (50 mmol) N-Propylethanolamin in 70 ml Methylenchlorid vorgelegt und nacheinander 9,7 g (55 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid und 7,6 g (75 mmol) Triethylamin zugegeben.

- Nach 2 Stunden Rühren bei 0°C, ließ man auf Raumtemperatur aufwärmen, rührte eine weitere Stunde, extrahierte dann mit 1M Salzsäure und anschließend mit 2M Natronlauge. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingeengt und der so erhaltene Rückstand (13,2 g) an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 19:1). Ausbeute: 7,4 g als Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 7:

40 2-Hydroxy-3-(2-(N-propyl-N-benzolsulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

In 40 ml Methylenchlorid wurden 7,3 g (30 mmol) N-Propyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid und 7,6 g (30 mmol)

- 2,3-Epoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylesters gelöst und bei Eiskühlung 0,57 g (3 mmol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 24 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Methylen-

chlorid Verdünnt, mit 2M Natronlauge extrahiert, die abgetrennte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (12,0 g eines Öls) wurde direkt weiter umgesetzt.

5

Beispiel 8:

2-Hydroxy-3-(2-(N-propyl-N-benzolsulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

10

In 70 ml Dioxan wurden 6,0 g 2-Hydroxy-3-(2-(N-propoyl-N-benzol-sulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure-methylester (aus Beispiel 7) gelöst mit 36 ml 1M KOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde der Ansatz mit Wasser

15 versetzt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (3,3 g) wurde an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol 9:1) chromatographiert wobei
20 2,6 g Produkt erhalten wurden.

Smp: 144-146°C (aus Ether)

Beispiel 9:

25

2-(4-Methyl-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(N-propyl-N-benzol-sulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-2)

In 5 ml Dimethylformamid wurden 135 mg (5,6 mmol) Lithiumamid
30 (95%) suspendiert, auf 0°C abgekühlt, mit 0,9 g (1,9 mmol)
2-Hydroxy-3-(2-(N-propoyl-N-benzolsulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure, gelöst in 4 ml Dimethylformamid, versetzt und 30 min bei 0°C gerührt. Dann wurden 0,56 g (2,8 mmol) 2-Methylsulfon-4-methyl-6-methoxy-pyrimidin zugegeben, über Nacht bei
35 Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die so erhaltene organische Phase verworfen, die wässrige Phase mit Salzsäure auf pH1 eingestellt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der
40 Rückstand (1,26 g) in Ether/Heptan ausgerührt. Ausbeute 0,9 g weißer Feststoff.

ESI-MS: 606 (M+H)⁺

45

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 7,70-7,85 ppm (2 H, m); 7,20-7,55 (13 H, m); 6,25 (1 H, s); 6,15 (1 H, s); 3,9 (3 H, s); 3,50-3,75 (2 H, m); 3,20-3,50 (2 H, m); 3,00-3,15 (2 H, m); 2,30 (3 H, s); 1,35-1,55 (2 H, m); 0,75 (3 H, tr).

5

Beispiel 10:

2-Hydroxy-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

10

In 80 ml Methylenchlorid wurden 9,8 g (50 mmol) (2-hydroxyethyl)-carbaminsäure-benzylester und 12,7 g (50 mmol) 2,3-Epoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester gelöst und unter Eiskühlung 0,95 g (5 mmol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 24 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Methylenchlorid verdünnt, mit 2M Natronlauge extrahiert, die abgetrennte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (22,2 g Öl) wurde direkt weiter umgesetzt.

20

Beispiel 11:

2-Hydroxy-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

25

In 300 ml Dioxan wurden 22,2 g 2-Hydroxy-3-(2-benzyloxy-carbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester (aus Beispiel 10) gelöst mit 148 ml 1M KOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (17,5 g) wurde direkt weiter eingesetzt.

35

Beispiel 12:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-32)

40

In 60 ml Dimethylformamid wurden 2,5 g (103 mmol) Lithiumamid (95%) suspendiert, auf 0°C abgekühlt, mit 15 g (34,4 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure, gelöst in 60 ml Dimethylformamid, versetzt und 30 min bei 0°C gerührt. Dann wurden 8,34 g (44,7 mmol) 2-Methylsulfon-4-methyl-6-methoxy-pyrimidin in 30 ml Dimethylformamid zugegeben, 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser

versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die so erhaltene organische Phase verworfen, dann die wäßrige Phase mit Salzsäure auf pH 1 eingestellt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungs-
5 mittel abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 9:1). Ausbeute 14,0 g weißer Schaum.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 12,0-13,0 ppm (1H, br); 7,10-7,45 (16 H, m); 6,95 (1 H, s); 6,20 (1 H, s); 5,0 (2 H, s); 3,80-3,95 (2 H, m); 3,55-3,70 (2 H, m); 3,20-3,40 (2 H, m); 2,30 (6 H, s).

Beispiel 13:

15 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-amino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

Eine Lösung von 13,1 g (24,2 mmol) 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenyl-
20 propionsäure in 200 ml Methanol wurde unter Verwendung von 800 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff unter Normaldruck bei Raumtemperatur über Nacht. Der Ansatz wurde mit Methanol verdünnt, um ausgefallenes Produkt zu lösen, filtriert und eingengt. Ausbeute 9,6 g weißer Feststoff.

25

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7,10-7,40 ppm (10 H, m); 6,90 (1 H, s); 6,00 (1 H, s); 3,60-3,75 (2 H, m); 2,90-3,00 (2 H, m); 2,25 (6 H, s).

30 Beispiel 14:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxybenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-62)

35 Eine Lösung von 1,0 g (2,5 mmol) 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-amino-ethoxy)-3,3-diphenyl-propionsäure in 10 ml Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur nacheinander versetzt mit 0,35 g (2,7 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin, 0,03 g (0,2 mmol) Dimethyl-aminopyridin und 0,54 g (2,7 mmol) 3,4-Dimethoxyben-
40 zoylchlorid. Nach 4 Tagen rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether verdünnt, mit 1M Salzsäure und 1M Natronlauge extrahiert, die vereinigten alkalischen Phasen sauer gestellt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand
45 (0,9g) an Kieselgel chromatographiert (Methylen-chlorid/Methanol 9:1). Ausbeute 280 mg weißer Schaum.

ESI-MS: 571 (M+H)⁺

¹H-NMR (360 MHz, DMSO): 7,10-7,55 ppm (12 H, m); 7,00 (1 H, d); 6,90 (1 H, s); 6,20 (1 H, s); 3,65-4,00 (2 H, m); 3,80 (3 H, s); 5 3,75 (3 H, s); 3,45-3,55 (2 H, m); 2,30 (6 H, s).

Beispiel 15:

(S)-5,5-Diphenyl-2-oxo-1,4-dioxan-6-carbonsäurebenzylester

10

Es wurden 38 g (100 mmol) des (S)-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäurebenzylesters mit 9,8 g (130 mmol) der Glycolsäure zusammengegeben und mit 300 mg wasserfreier *para*-Toluolsulfonsäure 20 Minuten unter Vakuum bei 70°C am Rotationsverdampfer gerührt. Der Kolbeninhalt wurde in Dichlormethan aufgenommen, die Säure mit Natriumhydrogensulfat-Lösung abgetrennt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether umkristallisiert und es wurden 21 g (54 mmol) Produkt isoliert.

20

$[\alpha]_D = +283$ bei 20°C in Ethanol

Beispiel 16:

25 (S)-(1,1-Diphenyl-2-hydroxy-2-benzyloxycarbonyl-ethoxy)-essigsäure

Es wurden 14 g (36 mmol) (S)-5,5-Diphenyl-2-oxo-1,4-dioxan-6-carbonsäurebenzylester in 50 ml DMF gelöst und bei Eiskühlung 43 ml 30 1 N NaOH-Lösung zugegeben. Nach zehn Minuten wurde mit 300 ml Wasser verdünnt, mit 43 ml 1 N Salzsäure neutralisiert und mit Ether die wässrige Phase extrahiert. Die Etherphase wurde getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (8,8 g, 21 mmol eines Öls) direkt weiter umgesetzt.

35

Beispiel 17:

(S)-(1,1-Diphenyl-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-2-benzyloxycarbonyl-ethoxy)-essigsäure

40

Es wurden 6,6 g (15 mmol) (S)-(1,1-Diphenyl-2-hydroxy-2-benzyloxycarbonyl-ethoxy)-essigsäure in 75 ml DMF vorgelegt und 1,4 g NaH (30 mmol, 50% Suspension) portionsweise bei Eiskühlung zugegeben. Anschliessend wurden 3,6 g (19,5 mmol) 4,6-Dimethyl-2-methylsulfonpyrimidin zugegeben, eine Viertelstunde gerührt und 45 dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 45 Minuten war die Umsetzung vollständig und die Reaktionslösung wurde auf 500 ml Eiswas-

ser gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen wurden getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit Ether/Hexan verrührt und es konnten 6,4 g Kristalle isoliert werden.

5

- Beispiel 18:

(S)-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(3-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure-benzylester

10

Unter Schutzgas wurden bei -10°C 512 mg (1 mmol)

S-(1,1-Diphenyl-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-2-benzyloxy-carbonyl-ethoxy)essigsäure in 20 ml Dichlormethan gelöst und nacheinander 121 mg (1 mmol) N-(3-Methylphenyl)-N-methylamin,

- 15 92 ml (1 mmol) Ethyldiisopropylamin und 191 mg (1 mmol) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid zugegeben. Nach einer Stunde wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 Stunden gerührt. Anschliessend wurde mit Dichlormethan auf 100 ml verdünnt und mit Zitronensäure und Wasser gewaschen. Die organische
- 20 Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde zur weiteren Reinigung einer Flashchromatographie unterzogen (Essigester/Cyclohexan 1/1) und es wurden 290 mg Produkt isoliert, welche gleich weiter eingesetzt wurden.

25 Beispiel 19:

(S)-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(3-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

- 30 In Essigester wurden 260 mg S-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl-oxy)-3-(N-methyl-N-(3-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy-3,3-diphenylpropionsäurebenzylester in 50 ml Essigester gelöst und eine Spatelspitz Pd/C zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschliessend wurde das Pd/C
- 35 abfiltriert und der Essigester abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Ether/Hexan verrührt und es konnten 127 mg Kristalle isoliert werden.

$[\alpha]_D = + 90$ bei 20°C in Ethanol

40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,40-7,00 ppm (14 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,05 (1 H, s), 4,15 (1 H, d), 3,75 (1 H, d), 3,25 (3 H, s), 2,40 (6 H, s), 2,20 (3 H, s).

45 ESI-MS: $M^+ = 525$

Die folgenden Verbindungen wurden analog zu den oben genannten Beispielen hergestellt

Beispiel 20:

5

2-(4-Methyl-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-349)

¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,20 ppm (10 H, m), 6,25 (1 H, s), 6,00 (1 H, s), 4,50 (1 H, d), 4,25 (1 H, d), 3,95 (3 H, s), 3,30 (2 H, dd), 2,95 (2 H, dd) 2,25 (3 H, s), 1,55-1,00 (8 H, m), 0,95 (3 H, tr), 0,80 (3 H, tr).

ESI-MS: M⁺ = 549

15

Beispiel 21:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-109)

20

ESI-MS: M⁺ = 511

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,20 ppm (15 H, m), 6,80 (1 H, s), 6,15 (1 H, s), 4,15 (1 H, d), 3,8 (1 H, d), 3,30 (3 H, s), 2,35 (6 H, s).

25

Beispiel 22:

2-(4-Methyl-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-111)

30

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,20 ppm (15 H, m), 6,30 (1 H, s), 6,00 (1 H, s), 4,20 (1 H, d), 3,80 (3 H, s), 3,75 (1 H, d), 3,25 (3 H, s), 2,30 (3 H, s).

35 ESI-MS: M⁺ = 527

Beispiel 23:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-307)

40

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,10 ppm (14 H, m), 6,60 (1 H, s), 6,05 (1 H, s), 4,75-4,25 (4 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,50-3,25 (1 H, m), 3,00-2,75 (2 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,10 (3 H, s).

45 ESI-MS: M⁺ = 537

Beispiel 24:

2-(4-Methyl-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure
5 (I-309)

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,10 ppm (14 H, m), 6,20 (1 H, s), 6,00 (1 H, s), 4,75-4,25 (4 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,40 (1 H, m), 3,00-2,75 (2 H, m), 2,10 (3 H, s).

10

ESI-MS: M⁺ = 553

Beispiel 25:

15 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-ethoxymethylen-N-(2,6-diethylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-325)

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,10 ppm (13 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,15 (1
20 H, s), 5,10 (1 H, d), 4,90 (1 H, d), 4,00-3,70 (4 H, m), 2,70-2,30 (4 H, m), 2,40 (6 H, s), 1,25 (6 H, m), 1,10 (3 H, tr).

ESI-MS: M⁺ = 611.

25 Beispiel 26:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-isopropyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-271)

30 ¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,10 ppm (15 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 5,10 (1 H, m), 4,00 (1 H, d), 3,60 (1 H, d), 2,30 (6 H, s), 1,10 (6 H, m).

ESI-MS: M⁺ = 539.

35

Beispiel 27:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methoxymethylen-N-(2,6-diisopropylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenyl-pro
40 pionsäure (I-334)

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,10 ppm (13 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,15 (1 H, s), 5,10 (1 H, d), 4,90 (1 H, d), 4,10 (1 H, d), 3,75 (1 H, d), 3,50 (3 H, s), 3,30 (1 H, m), 2,9 (1 H, m), 2,30 (6 H, s),
45 1,20 (9 H, m), 0,6 (3 H, d).

ESI-MS: M⁺ = 625.

Beispiel 28:

2-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(N-propyl-N-benzol-sulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-48)

5

ESI-MS: 590 (M+H)⁺

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 7,75-7,85 ppm (2 H, m); 7,20-7,55 (13 H, m); 6,70 (1 H, s); 6,25 (1 H, s); 3,55-3,75 (2 H, m); 3,20-3,50 (2 H, m); 3,00-3,15 (2 H, m); 2,35 (6 H, s); 1,35-1,50 (2 H, m); 0,75 (3 H, tr).

Beispiel 29:

15 2-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(N-butyl-N-benzol-sulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-20)

ESI-MS: 604 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,75-7,85 ppm (2 H, m); 7,20-7,55 (13 H, m); 6,70 (1 H, s); 6,20 (1 H, s); 3,20-3,75 (4 H, m); 3,00-3,15 (2 H, m); 2,35 (6 H, s); 1,35-1,50 (2 H, m); 1,10-1,30 (2 H, m); 0,75 (3 H, tr).

25 Beispiel 30:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(4-methoxyphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-37)

30 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 9,75 ppm (NH), 7,50-7,10 (12 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,80 (2 H, d), 6,10 (1 H, s), 4,25 (1 H, d), 4,10 (1 H, d), 3,75 (3 H, s), 2,25 (6 H, s).

ESI-MS: M⁺ = 527

35

Beispiel 31:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-19)

40

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 9,90 ppm (NH), 7,70-7,20 (14 H, m), 7,10 (1 H, tr), 6,80 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,30 (1 H, d), 4,20 (1 H, d), 2,30 (6 H, s).

45 ESI-MS: M⁺ = 497

Beispiel 32:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(4-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-28)

5

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 9,80 ppm (NH), 7,50-7,20 (12 H, m), 7,10 (2 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 4,25 (1 H, d), 4,05 (1 H, d), 2,30 (6 H, s), 2,20 (3 H, s).

10 ESI-MS: $\text{M}^+ = 511$

Beispiel 33:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-butyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-190)

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,25-7,10 ppm (15 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 4,20 (1 H, d), 3,7 (2 H, m), 2,25 (6 H, s), 1,5-1,1 (4 H, m), 0,8 (3 H, tr).

20

ESI-MS: $\text{M}^+ = 553$

Beispiel 34:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-oxo-2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

25

ESI-MS: $\text{M}^+ = 597$

30

Smp.: 145-148°C

Beispiel 35:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-oxo-2-(4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

35

ESI-MS: $\text{M}^+ = 565$

40

Smp.: 185-187°C

45

Beispiel 36:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(3-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

5

¹H-NMR (200 MHz): 9,10 ppm (NH), 7,50-7,25 (12 H, m), 7,10 (1 H, tr), 6,80 (1 H, d), 6,60 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,10 (1 H, d), 3,80 (1 H, d), 2,30 (6 H, s), 2,25 (3 H, s).

10 ESI-MS: M⁺ = 511

Beispiel 37:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-naphth-2-yl-ethyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

¹H-NMR (200 MHz): 8,20 ppm (1 H, m), 7,90-7,70 (3 H, m), 7,50-7,15 (14 H, m), 6,60/6,65 (1 H, s, Rotamere), 6,20/6,15 (1 H, s, Rotamere), 4,50 (1 H, d, Rotamere), 4,25 (1 H, d, Rotamere), 3,9 (1 H, m), 3,50-3,20 (3 H, m), 3,05/2,70 (3 H, s, Rotamere) 2,30/2,25 (6 H, s, Rotamere).

ESI-MS: M⁺ = 589

25 Beispiel 38:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxyphenyl)-butyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenyl-propionsäure

30 ¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,05 (12 H, m), 6,95-6,60 (3 H, m), 6,05 (1 H, s, Rotamere), 4,50-4,00 (2 H, m, Rotamere), 3,75 (3 H, d, Rotamere), 3,2-2,8 (3 H, m, Rotamere), 2,9 (3 H, s, Rotamere), 2,30 (6 H, s, Rotamere), 1,70-1,50 (2 H, m), 0,70-0,60 (3 H, m, Rotamere).

35

ESI-MS: M⁺ = 597

Beispiel 39:

40 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-isopropyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methyl-butyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,20 (10 H, m), 6,95-6,60 (4 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,40 (2 H, m), 4,05 (1 H, d) 3,85 (7 H, m), 2,5 (3 H, s), 2,3 (6 H, s), 2,30-2,20 (2 H, m), 1,00-0,70 (12 H).

ESI-MS: $M^+ = 683$

Beispiel 40:

5 (S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,30-7,10 ppm (15 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,75-4,20 (4 H, m, Rotamere), 3,00/2,60 (3 H, s, Rotamere), 2,35/2,30 (6 H, s, Rotamere).

ESI-MS: $M^+ = 525$

Beispiel 41:

15

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(2,6-diethylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-82)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 8,30 ppm (NH), 7,50-7,00 (13 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,25 (1 H, s), 4,25 (1 H, d), 3,90 (1 H, d), 2,60 (4 H, q), 2,30 (6 H, s), 1,20 (6 H, tr).

ESI-MS: $M^+ = 533$

25 Beispiel 42:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(4-chlorphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-46)

30 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 10,00 ppm (NH), 7,70 (2 H, d), 7,50-7,10 (12 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,20 (1 H, d), 3,80 (1 H, d), 2,30 (6 H, s).

ESI-MS: $M^+ = 531$

35

Beispiel 43:

2-(4,6-Diethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,50-7,10 ppm (15 H, m), 6,80 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 4,20 (1 H, d), 3,30 (1 H, s), 2,70 (4 H, q), 1,20 (6 H, tr).

45 ESI-MS: $M^+ = 539$

Beispiel 44:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(3-methoxyphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

5

¹H-NMR (200 MHz): 9,80 ppm (NH), 7,50-7,10 (13 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,60 (1 H, dtr), 6,20 (1 H, s), 4,10 (1 H, d), 3,80 (1 H, d), 3,75 (3 H, s), 2,30 (6 H, s).

10 ESI-MS: M⁺ = 527

Beispiel 45:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-benzyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

15

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,10 ppm (15 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,45 (1 H, dd), 4,40 (1 H, dd), 4,10 (1 H, d), 3,90 (1 H, d), 2,40 (6 H, s).

20

ESI-MS: M⁺ = 511

Beispiel 46:

25 (S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(4-methoxybenzyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,10 ppm (13 H, m), 6,75 (3 H, m, Rotamere), 6,20 (1 H, s, Rotamere), 4,70-4,00 (4 H, m, Rotamere),
30 3,75 (3 H, s), 3,00/2,70 (3 H, s, Rotamere), 2,40/2,35 (6 H, s, Rotamere).

ESI-MS: M⁺ = 555

35 Beispiel 47:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-ethyl-N-benzyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

40 ¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,20 ppm (15 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,20 (1 H, s, Rotamere), 4,75-4,10 (4 H, m, Rotamere), 3,70/3,30/3,00 (2 H, m, Rotamere), 2,35/2,30 (6 H, s, Rotamere), 1,10/1,00 (3 H, tr, Rotamere).

45 ESI-MS: M⁺ = 539

Beispiel 48:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2,6-dichlorbenzyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

5 ESI-MS: M^+ = 593

Smp.: 105-110°C

Beispiel 49:

10

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-phenylethyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,50-7,20 ppm (14 H, m), 6,75 (1 H, m), 6,70 (1 H, s, Rotamere), 6,15/6,10 (1 H, s, Rotamere), 4,50-4,00 (2 H, d, Rotamere), 3,70 (1 H, m), 3,50 (1 H, m), 3,20/2,70 (5 H, m, Rotamere), 2,35/2,30 (6 H, s, Rotamere).

ESI-MS: M^+ = 539

20

Beispiel 50:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

25

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,50-7,25 ppm (10 H, m), 6,80-6,70 (3 H, m), 6,35 (1 H, m), 4,50-4,00 (2 H, m, Rotamere), 3,75 (3 H, s, Rotamere), 3,50-2,70 (5 H, m, Rotamere), 2,30/2,25 (6 H, s, Rotamere).

30

ESI-MS: M^+ = 599

Beispiel 51:

35 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxybenzoyl-N-methyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-78)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,30-7,00 ppm (10 H, m), 7,00-6,80 (3 H, m), 6,60 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 3,90 (6 H, s), 3,90-3,50 (4 H, m),
40 3,10 (3 H, s), 2,30 (6 H, s).

ESI-MS: M^+ = 585

45

Beispiel 52:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2,6-dimethoxybenzoyl-N-methyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-88)

5

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,00 ppm (10 H, m), 6,70-6,40 (4 H, m), 6,30/6,20 (1 H, s, Rotamere), 4,10-3,30 (4 H, m), 3,80/3,75/3,65/3,60 (6 H, s, Rotamere), 3,10/2,80 (3 H, s), 2,35/2,30 (6 H, s).

10

ESI-MS: M⁺ = 585

Beispiel 53:

15 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dichlorbenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-115)

ESI-MS: 580 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 12,0-13,0 ppm (1 H, br); 8,80 (1 H, t); 7,15-7,65 (13 H, m); 6,95 (1 H, s); 6,20 (1 H, s); 3,85 (1 H, m); 3,65-3,80 (1 H, m); 3,45-3,60 (2 H, m); 2,30 (6 H, s).

Beispiel 54:

25

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2,6-dimethoxybenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-122)

ESI-MS: 572 (M+H)⁺

30

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 7,45-7,55 ppm (2 H, m); 7,20-7,40 (10 H, m); 6,65 (1 H, s); 6,55 (1 H, d); 6,35 (1 H, t); 6,25 (1 H, s); 3,60-3,90 (4 H, m); 3,80 (6 H, s); 2,35 (6 H, s).

35 Beispiel 55:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2,4,6-trimethylbenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-169)

40 ESI-MS: 554 (M+H)⁺

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 7,15-7,55 ppm (10 H, m); 6,90 (1 H, s); 6,80 (1 H, s); 6,70 (1 H, s); 6,60 (1 H, tr); 6,25 (1 H, s); 3,60-3,80 (2 H, m); 2,30 (6 H, s); 2,20 (6 H, s); 2,15 (3 H, s).

45

Beispiel 56:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2,3-dimethylbenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-190)

5

ESI-MS: 540 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 8,30 ppm (1 H, t); 7,10-7,55 ppm (13 H, m); 6,95 (1 H, s); 6,15 (1 H, s); 3,85-4,00 (1 H, m); 3,65-3,80 (1 H, m); 3,45-3,60 (2 H, m); 2,35 (6 H, s); 2,30 (3 H, s); 2,25 (3 H, s)...

Beispiel 57:

15 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,5-dichlorbenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-205)

ESI-MS: 580 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 12,4-13,0 ppm (1 H, br); 8,80 (1 H, tr); 7,80 (2 H, m); 7,75 (1 H, m); 7,10-7,45 (10 H, m); 6,90 (1 H, s); 6,15 (1 H, s); 3,80-4,00 (1 H, m); 3,60-3,80 (1 H, m); 3,45-3,60 (2 H, m); 2,30 (6 H, s).

25 Beispiel 58:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(1-naphthoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-210)

30 ESI-MS: 562 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 12,4-13,0 ppm (1 H, br); 8,70 (1 H, tr); 8,20-8,30 (1 H, m); 7,85-8,80 (2 H, m); 7,10-7,60 (14 H, m); 6,90 (1 H, s); 6,15 (1 H, s); 3,80-4,00 (1 H, m); 3,65-3,80 (1 H, m); 3,50-3,60 (2 H, m); 2,30 (3 H, s).

Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben lassen sich die Verbindungen in der Tabelle I herstellen.

40

45

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-16	COOH	Phenyl	Butyl-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-17	COOH	4-F-Phenyl	Butyl-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-18	COOH	Phenyl	Butyl-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-19	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-20	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-21	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-22	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-23	COOH	4-F-Phenyl	Phenyl-HN	Me	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-24	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-25	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-26	COOH	4-F-Phenyl	Phenyl-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-27	COOH	4-F-Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-28	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-29	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-30	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-31	COOMe	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-32	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-33	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-34	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-35	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-36	COOH	4-F-Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-37	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-38	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-39	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-40	COOH	4-F-Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-41	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-42	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-43	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-44	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-45	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	Ethyl	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-46	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-47	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-48	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-49	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-50	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-51	COOMe	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-52	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-53	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-54	COOH	4-F-Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-55	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-56	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-57	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-58	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-59	COOH	4-F-Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-60	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-61	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-62	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-63	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-64	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-65	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-66	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-67	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-68	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-69	COOH	4-F-Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-70	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-71	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-72	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-73	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-74	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	Me	Me	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-75	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-76	COOH	4-F-Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-77	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-78	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-79	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-80	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-81	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	S
I-82	COOMe	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-83	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-84	COOH	4-F-Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-85	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-86	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-87	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-88	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	Et	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-89	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-90	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-91	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-92	COOH	4-F-Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-93	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-94	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-95	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	Et	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-96	COOMe	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-97	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-98	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-99	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	Me	Me	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-100	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-101	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-102	COOH	4-F-Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-103	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-104	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	Butyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-105	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-106	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-107	COOH	4-F-Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-108	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-109	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-110	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-111	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-112	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-113	COOH	4-F-Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-114	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-115	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-116	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-117	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-118	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-119	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-120	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	S
I-121	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-122	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-123	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-124	COOMe	4-F-Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-125	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-126	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-127	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-128	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-129	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-130	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-131	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-132	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-133	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-134	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-135	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-136	COOMe	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-137	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	Butyl	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-138	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-139	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-140	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-141	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-142	COOMe	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-143	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-144	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-145	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-146	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-147	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
I-148	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-149	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-150	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-151	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	Me	Me	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-152	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-153	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-154	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-155	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-156	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-157	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-158	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-159	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-160	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-161	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-162	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-163	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
I-164	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-165	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-166	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-167	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-168	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-169	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-170	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-171	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O


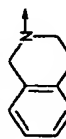
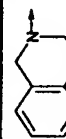
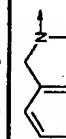
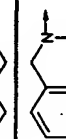
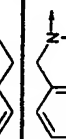


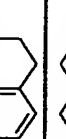
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-172	COOMe	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
I-173	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-174	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-175	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-176	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-177	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-178	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-179	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-180	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-181	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-182	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-183	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-184	COOMe	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-185	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-186	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-187	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-188	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-189	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-190	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-191	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-192	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-193	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-194	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-195	COOH	4-F-Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-196	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-197	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	Me	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O





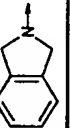
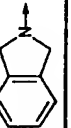
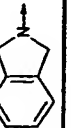
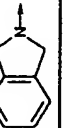
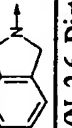
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-198	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-199	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-200	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	Me	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-201	COOMe	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-202	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-203	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-204	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-205	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-206	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-207	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-208	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-209	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-210	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-211	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-212	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	Me	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-213	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	S
I-214	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-215	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-216	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	Bu	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-217	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-218	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	Propyl	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-219	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-220	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-221	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-222	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-223	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O

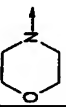
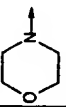

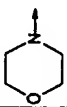
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-224	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-225	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-226	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-227	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-228	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-229	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-230	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-231	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-232	COOMe	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-233	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-234	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	Propyl	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-235	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-236	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-237	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
I-238	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-239	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-240	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-241	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-242	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-243	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-244	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-245	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	Butyl	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-246	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-247	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-248	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-249	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	Butyl	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O

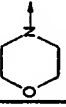
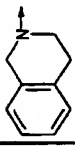
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-250	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-251	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-252	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-253	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-254	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-255	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
I-256	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-257	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-258	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	Ethyl	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-259	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-260	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-261	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-262	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
I-263	COOMe	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-264	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-265	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-266	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-267	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-268	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-269	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-270	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	Butyl	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-271	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-272	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-273	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-274	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-275	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-276	COOH	4-F-Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-277	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-278	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-279	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-280	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-281	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-282	COOH	4-F-Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-283	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-284	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	Propyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-285	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-286	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-287	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-288	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	Me	Me	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-289	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-290	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-291	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-292	COOH	4-F-Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-293	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-294	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-295	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	Me	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-296	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-297	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-298	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-299	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-300	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	S
I-301	COOH	4-F-Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-302	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-303	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	Propyl	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-304	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-305	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-306	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	S
I-307	COOH	Phenyl		H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-308	COOH	Phenyl		H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-309	COOH	Phenyl		H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-310	COOH	Phenyl		H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-311	COOH	4-F-Phenyl		H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-312	COOH	Phenyl		Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-313	COOH	Phenyl		H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-314	COOH	Phenyl		H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-315	COOH	Phenyl		H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-316	COOH	Phenyl		H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-317	COOH	4-F-Phenyl		H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-318	COOH	Phenyl		H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-319	COOH	Phenyl		Ethyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-320	COOH	Phenyl		H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-321	COOH	Phenyl		H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-322	COOH	Phenyl		H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-323	COOH	Phenyl		H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-324	COOH	Phenyl		H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-325	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-326	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-327	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-328	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-329	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-330	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-331	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-332	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-333	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-334	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-335	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-336	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
I-337	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-338	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-339	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-340	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-341	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-342	COOH	Phenyl		H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-343	COOH	Phenyl		H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-344	COOH	Phenyl		H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-345	COOH	Phenyl		H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-346	COOH	Phenyl		H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-347	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-348	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	Me	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-349	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-350	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	Butyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-351	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-352	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-353	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-354	COOH	4-F-Phenyl	Bu ₂ N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-355	COOH	Phenyl, 4 Cl-Phenyl	Me ₂ N	Me	Me	Me	Me	CH	N	N	O
I-356	COOH	4-Cl-Phenyl, 4-F-Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-357	COOH	4-F-Phenyl, Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-358	COOH	4-Me-Phenyl, Naphthyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-359	COOMe	2-F-Phenyl, Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-360	COOH	2-F-Phenyl, 4-Me-Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-361	COOH	Naphthyl, Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-362	COOH	Phenyl, 4 Cl-Phenyl		H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S


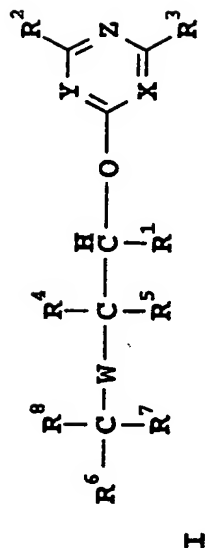
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-363	COOH	4-Cl-Phenyl, 4-F-Phenyl		H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-364	COOH	Naphthyl, Naphthyl	Me ₂ N	Me	Me	Me	Me	CH	N	N	O
I-365	COOH	Naphthyl, Naphthyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-366	COOH	4-F-Phenyl, 4 Cl Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-367	COOH	4-F-Phenyl, Phenyl	Bu ₂ N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Tabelle II



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-1	COOH	Phenyl	(N-(2-O-Me-Phenyl(CO)-N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-2	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-3	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CF	N	N	O
II-4	COOMe	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-5	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-6	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-7	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
II-8	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-9	COOH	Phenyl, 4 Cl Phenyl	(MeCO-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	Me	Me	CH	N	N	O
II-10	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(CO-N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-11	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(CO-N-Propyl)-N-CH ₂ -	Me	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-12	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(CO-N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-13	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(CO-N-Me)-N-CH ₂ -	Butyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-14	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(CO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-15	COOH	4-Cl-Phenyl, 4-F-Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-16	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(CO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-17	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(CO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-18	COOH	4-F-Phenyl	(N-(4-OMe-Phenyl(CO)-N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
II-19	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-Phenyl(CO)-N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-20	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-21	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-22	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-23	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-24	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-25	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-26	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-27	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-28	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-29	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	N	CH	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-30	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CF	N	N	O
II-31	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-32	COOH	Phenyl	Phenyl-CH ₂ -O-CO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-33	COOH	4-F-Phenyl, Phenyl	(N-(3-OMe-Phenyl(CO)-N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-34	COOMe	Phenyl	2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-35	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-36	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-37	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-38	COOH	Phenyl	2,5-Di-OMe-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-39	COOH	4-F-Phenyl	2,4-Di-OMe-Phenyl(CO)-HN-CH(Me)-	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-40	COOH	Phenyl	2,3-Di-Me-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CF	N	N	O
II-41	COOH	Phenyl	2,3-Di-Me-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-42	COOH	4-Me-Phenyl, Naphthyl	(N-Phenyl(CO)-N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-43	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-44	COOH	4-F-Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-45	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl(CO)-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-46	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-47	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-48	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-49	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-50	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Ethyl	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-51	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-52	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	CH	N	N	O
II-53	COOH	Phenyl	(N-Phenyl(SO ₂ -N-Ethyl)-N-CH(Me)-	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-54	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ F	Me	CH	N	N	S
II-55	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-56	COOMe	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-57	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-58	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-59	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-60	COOH	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-61	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-62	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-63	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-64	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	H	Me	C-Me	N	N	O
II-65	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-66	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-67	COOMe	2-F-Phenyl, Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-68	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	N	CH	N	O
II-69	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-70	COOH	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-71	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-72	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-73	COOH	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-74	COOH	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	C-Me	N	N	O
II-75	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-76	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-77	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-78	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-79	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)SO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-80	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)SO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-81	COOH	Phenyl	Phenyl)SO ₂ -HN-CH(Benzyl)-	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-82	COOH	Phenyl	Phenyl)SO ₂ -HN-CH ₂ -	Me	Me	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-83	COOH	2-F-Phenyl, 4-Me-Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-Phenyl)CO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-84	COOH	Phenyl	Phenyl)SO ₂ -HN-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-85	COOH	4-F-Phenyl	Phenyl)SO ₂ -HN-CH ₂ -	H	H	H	OMe	C-OMe	N	N	O
II-86	COOH	Phenyl	Phenyl)SO ₂ -HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-87	COOH	Phenyl	(N-Butyl)SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-88	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-89	COOH	Phenyl	(N-Butyl)SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-90	COOH	Phenyl	(N-Butyl)SO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-91	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	S
II-92	COOMe	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-93	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH(iso-Propyl)-	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-94	COOH	4-F-Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-95	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	H	Me	CH	N	N	O
II-96	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-97	COOH	Naphthyl, Phenyl	2,3-Di-Me-Phenyl)CO-HN-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-98	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-99	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Et	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-100	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-101	Tetrazol	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-102	COOH	Phenyl	(N-Butyl)SO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-103	COOH	4-F-Phenyl	(N-PhenylCO-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-104	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-105	COOH	Phenyl	(N-(4-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CF	N	N	O
II-106	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-(4-OMe-3-Me-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-107	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Et	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-108	COOMe	Phenyl	(N-(2-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-109	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-110	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
II-111	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-112	COOH	Phenyl	(N-(3-H ₂ NCOCH ₂ -PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-113	COOH	Phenyl	(N-(3-H ₂ NCOCH ₂ -PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-114	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3-H ₂ NCOCH ₂ -4-Me-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-115	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-116	COOH	Phenyl	(N-(3-H ₂ NCOCH ₂ -4-Me-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	C-Me	N	N	O
II-117	COOH	Phenyl	(N-(3-HOCCCH ₂ -4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Butyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-118	COOH	Phenyl	Me-CH=CH-CO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-119	COOH	Phenyl	(N-(3-HOCCCH ₂ -4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-120	COOH	Phenyl	(N-(3-HOCCCH ₂ -4-Cl-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-121	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3-HOCCCH ₂ -4-Cl-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-122	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-123	COOH	Phenyl	3-HOCCCH ₂ -4-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-124	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ -4-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-125	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ -4-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-126	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-127	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	Ethyl	H	H	OMe	CH	N	N	O
II-128	COOH	4-F-Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-129	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-(4-OMe-3-Me-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-130	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S
II-131	COOH	Naphthyl, Naphthyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	Me	Me	CH	N	N	O
II-132	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	Ethyl	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-133	COOH	Phenyl	3-MeOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-134	COOH	Phenyl	3-MeOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-135	COOH	Phenyl	3-MeOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-136	COOH	Phenyl	Me-CH=CH-CO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-137	COOH	Phenyl	4-MeOOCCH ₂ O-3-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-138	COOH	Phenyl	4-MeOOCCH ₂ O-3-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	S
II-139	COOH	Phenyl	4-MeOOCCH ₂ O-3-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	Ethyl	Me	N	CH	N	O
II-140	COOH	Phenyl	(N-(4-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Butyl-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-141	COOH	Phenyl	(N-EthylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-142	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Pro- pyl-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-143	COOMe	4-F-Phenyl	(N-(2-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Pro- pyl-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-144	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phe- nyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-145	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phe- nyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z ¹	X	Y	W
II-146	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-147	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-148	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-149	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-150	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-151	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-(4-Cl-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-152	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-153	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-154	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-155	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-156	COOMe	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-157	COOH	Phenyl	Iso-PropylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-158	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	Butyl	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-159	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-160	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	CMc	N	N	O
II-161	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-162	COOH	4-F-Phenyl	(N-MeCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-163	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-164	COOH	Naphthyl, Naphthyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ - Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-165	COOMe	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N- Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-166	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N- Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-167	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N- Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-168	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N- Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-169	COOH	Phenyl	2,4,6-Tri-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-170	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl)-CH ₂ -CO)-N- Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-171	COOH	Phenyl	(N-(2-Me-3-Cl-4-OMe-Phe- nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
II-172	COOH	Phenyl	(N-(3-Me-2-Cl-4-OMe-Phe- nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	H	Me	C-Me	N	N	O
II-173	COOH	Phenyl	(N-(3-Me-4-Cl-5-OMe-Phe- nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-174	COOH	Phenyl	(N-(3-Me-4-Cl-5-OMe-Phe- nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-175	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3,5-Di-Me-4-OMe-Phe- nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-176	COOH	Phenyl	(N-(3,5-Di-Me-4-OMe-Phe- nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-177	COOH	Phenyl	(N-(3,5-Di-Me-4-OMe-Phe- nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-178	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	Ethyl	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-179	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-180	COOH	Phenyl	(N-(4-OMe-PhenylCO)-N-MeOButyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-181	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3-OMe-PhenylCO)-N-MeOEthyl)-N-CH ₂ -	Ethyl	H	H	OMe	CH	N	N	O
II-182	COOH	4-F-Phenyl, 4-Cl Phenyl	(N-PhenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-183	COOH	Phenyl	(N-(2-OMe-PhenylCO)-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-184	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-Phenyl)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-185	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-186	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-MeOEthyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-187	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-MeOBu-tyl)-N-CH ₂ -	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-188	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-189	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
II-190	COOH	Phenyl	2,3-Di-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-191	COOH	4-F-Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-192	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-193	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-194	COOH	4-F-Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-195	COOH	4-F-Phenyl	PropylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-196	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(3-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-197	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(2-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-198	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(3-Me-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-199	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-Me-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-200	COOH	Phenyl	(N-EthylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-201	COOMe	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
II-202	COOH	4-F-Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-203	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-204	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	C-Me	N	N	O
II-205	COOH	Phenyl	3,5-Di-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-206	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(3-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	Ethyl	H	OMe	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-207	COOH	Phenyl	MeCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-208	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(2-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-209	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(3-Me-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-210	COOH	Phenyl	Naphthyl-1-CO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-211	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-Me-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-212	COOH	Phenyl	CyclohexylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-213	COOH	Phenyl	(N-2,6-DiethylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-214	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-DiisopropylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-215	COOH	Phenyl	(N-2,6-DiisopropylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-216	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-217	COOH	Phenyl	(N-2,6-DiethylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-218	COOH	4-F-Phenyl, Phenyl	2,4,6-Tri-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-219	COOMe	Phenyl	(N-2,6-DiethylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-220	COOH	Phenyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-221	COOH	Phenyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
II-222	COOH	4-F-Phenyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-223	COOH	Phenyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-224	COOH	Phenyl	2,6-DimethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-225	COOH	Phenyl	2,6-DimethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Beispiel 59:

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfol-
5 gend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

10

Rezeptorbindungsdaten (K_i -Werte)

Verbindung	ET _A [nM/l]	ET _B [nM/l]
I-109	0,4	142
I-111	0,3	109
I-347	3,8	155
I-349	3,0	142
I-307	1,6	10
I-309	1	12

25

30

35

40

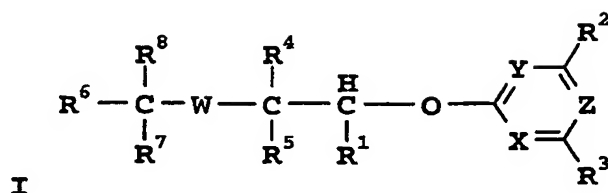
45

Patentansprüche

1. Carbonsäurederivate der Formel I

5

10

wobei R¹ Tetrazol oder eine Gruppe

15



in der R folgende Bedeutung hat:

20

a) ein Rest OR⁹, worin R⁹ bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls oder ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion;

25

C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl,CH₂-Phenyl gegebenenfalls substituiert,

30

C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe gegebenenfalls substituiert oder

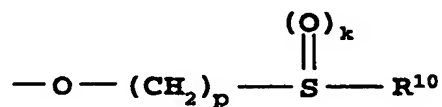
Phenyl gegebenenfalls substituiert.

35

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat.

c) eine Gruppe

40

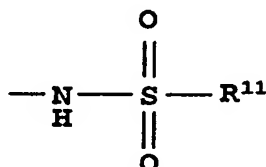


45

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen kann und R¹⁰ für

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht.

d) ein Rest



worin R¹¹ bedeutet:

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest tragen können;

Phenyl, gegebenenfalls substituiert.

R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, oder CR² ist mit CR¹² wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹², worin R¹² Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet oder CR¹² zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C₁-C₄-Alkyl), ersetzt sein können;

R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio; oder CR³ ist mit CR¹²

wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

5

Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder

10

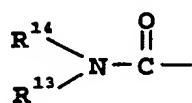
Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind,

C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert;

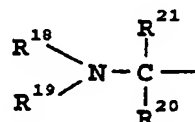
15

R⁶ eine Gruppe

20



oder



wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

25

Wasserstoff mit der Maßgabe, daß R¹³ und R¹⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sein dürfen,

30

C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Alkenyl, C₃-C₈-Alkynyl, Benzyl, Phenyl, Naphthyl, jeweils gegebenenfalls substituiert,

35

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, gegebenenfalls substituierte C₃-C₇-Alkylenkette, in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein kann,

40

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, gegebenenfalls substituierte C₃-C₇-Alkylenkette oder C₃-C₇-Alkenylkette, an die ein gegebenenfalls substituierter Phenylring annelliert ist;

R⁷ und R⁸ (die gleich oder verschieden sein können):
Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl;

45

R¹⁸ Wasserstoff;

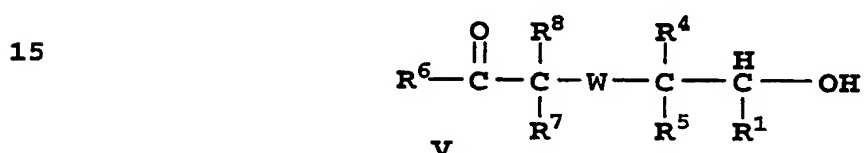
C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkynyl, Phenyl, Naphthyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können;

- 5 R¹⁹ C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₂-C₈-Alkenylcarbonyl, C₂-C₈-Alkynylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl oder Naphthylcarbonyl wobei die genannten Reste gegebenenfalls substituiert sein können;
- 10 C₁-C₈-Alkylsulfonyl, C₃-C₈-Alkenylsulfonyl oder C₃-C₈-Alkynylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder Naphthylsulfonyl jeweils gegebenenfalls substituiert; C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl;
- 15 R²⁰ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl gegebenenfalls substituiert.
- R²¹ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl.
- W Schwefel oder Sauerstoff.
- 20 bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Salze und die enantiomerenreinen sowie diastereomerenreinen Formen.
2. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens ein Carbonsäurederivat I gemäß Anspruch 1.
- 25 3. Verwendung der Carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.
- 30 4. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 als Endothelin-Rezeptorantagonisten.
- 35 5. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.
- 40 6. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Endothelin zur Entstehung und/oder Progression beiträgt.
- 45 7. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akutem/chronischen Nieren-

versagen, zerebraler Ischämie, benigne Prostatahyperplasie und Prostatakrebs.

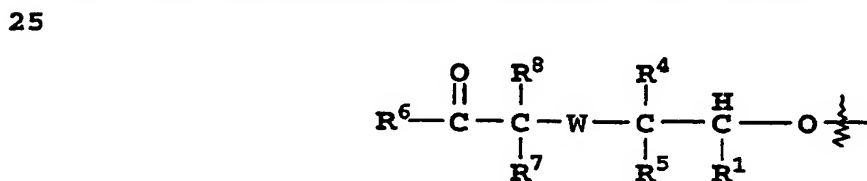
8. Kombinationen aus Carbonsäurederivaten der Formel I gemäß Anspruch 1 und einem oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems wie Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern, β -Blockern, Diuretika, Calciumantagonisten und VEGF-blockierenden Substanzen.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel V



- 20 worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, als Ausgangsmaterial zur Synthese von Endothelin-Rezeptorantagonisten.

10. Ein strukturelles Fragment der Formel



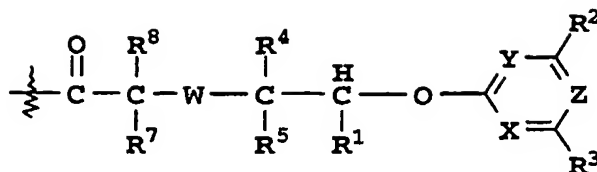
30

worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

- 35 11. Verwendung eines strukturellen Fragments gemäß Anspruch 10 als struktureller Bestandteil eines Endothelin-Rezeptorantagonisten

- 40 12. Endothelin-Rezeptorantagonist, bestehend aus einem strukturellen Fragment der Formel

45

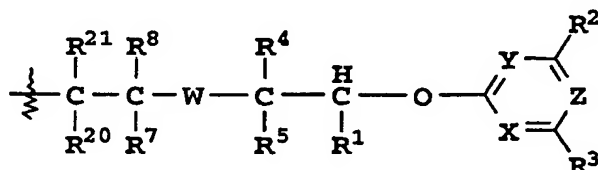


5

10 worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, kovalent verknüpft mit einer Gruppe, die ein Molekulargewicht von mindestens 30 aufweist.

13. Endothelin-Rezeptorantagonist, bestehend aus einem strukturellen Fragment der Formel

15

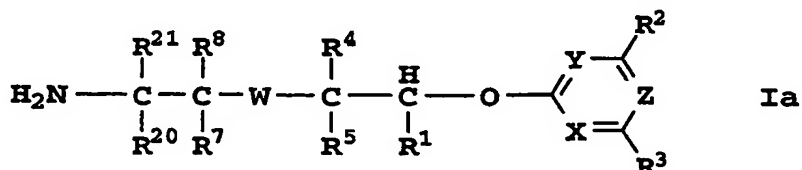


20

25 worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R²⁰, R²¹, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, über ein N-Atom kovalent verknüpft mit einer Gruppe, die ein Molekulargewicht von mindestens 58 aufweist.

14. Verbindungen der Formel Ia

30



35

worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R²⁰, R²¹, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

40

45



10

11

12

13

14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184
2185
2186
2187
2188
2189
2190
2191
2192
2193
2194
2195
2196
2197
2198
2199
2200
2201
2202
2203
2204
2205
2206
2207
2208
2209
2210
2211
2212
2213
2214
2215
2216
2217
2218
2219

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation⁶:C07D 239/52, 239/36, 239/60,
401/12, A61K 31/505

A3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/23078

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

14. Mai 1999 (14.05.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06571

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Oktober 1998 (16.10.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 48 238.4	31. Oktober 1997 (31.10.97)	DE
197 52 904.6	28. November 1997 (28.11.97)	DE
198 09 376.4	5. März 1998 (05.03.98)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMBERG, Wilhelm [DE/DE]; Schälzigweg 79, D-68723 Schwetzingen (DE). JANSEN, Rolf [DE/DE]; C 2.20, D-68159 Mannheim (DE). HERGENRÖDER, Stefan [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 108, D-55128 Mainz (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

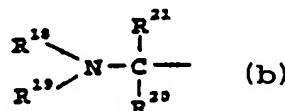
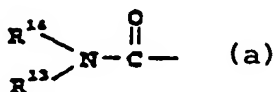
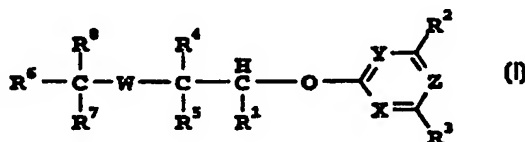
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. September 1999 (10.09.99)

(54) Title: NEW CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, CARRYING AMIDO SIDE-CHAINS; PRODUCTION AND USE AS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: NEUE CARBONSÄUREDERIVATE, DIE AMIDSEITENKETTEN TRAGEN, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ENDOTHELIN-REZEPTORANTAGONISTEN



(57) Abstract

The invention relates to carboxylic acid derivatives of formula (I), wherein R⁶ represents a group (a) or (b), R¹³ and R¹⁴ being the same or different and having the following meaning: hydrogen; on the condition that R¹³ and R¹⁴ are not hydrogen at the same time, C₁-C₈-alkyl, C₃-C₈-cycloalkyl, C₃-C₈-alkenyl, C₃-C₈-alkinyl, benzyl, phenyl, naphthyl, optionally substituted; or R¹³ and R¹⁴ together form an optionally substituted C₃-C₇-alkylene chain which is closed in a ring and in which an alkylene group can be replaced by oxygen, sulphur or nitrogen; or R¹³ and R¹⁴ together form an optionally substituted C₃-C₇-alkylene chain or C₃-C₇-alkenylene chain which is closed in a ring and to which an optionally substituted phenyl ring is annellated. The other substituents have the meanings given in the description. The invention also relates to the production of the novel carboxylic acid derivatives and to their use as endothelin receptor antagonists.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei R⁶ eine Gruppe (a) oder (b) wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben; Wasserstoff mit der Maßgabe, daß R¹³ und R¹⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sein dürfen, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Alkenyl, C₃-C₈-Alkynyl, Benzyl, Phenyl, Naphthyl, jeweils gegebenenfalls substituiert, oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, gegebenenfalls substituierte C₃-C₇-Alkylenkette, in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein kann, oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, gegebenenfalls substituierte C₃-C₇-Alkylenkette oder C₃-C₇-Alkenylenkette, an die ein gegebenenfalls substituierter Phenylring annelliert ist; und wobei die anderen Substituenten die in der Beschreibung erläuterte Bedeutung haben, die Herstellung von Verwendung als Endothelinrezeptorantagonisten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. Application No

PCT/EP 98/06571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D239/52 C07D239/36 C07D239/60 C07D401/12 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 14 534 A (BASF AG) 16 October 1997 see page 8, line 50 - page 10, line 15; claim 1; table 1 & WO 97 38980 A cited in the application -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 1999

Date of mailing of the international search report

03/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/06571

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19614534 A	16-10-1997	AU 2294097 A	07-11-1997
		CA 2251381 A	23-10-1997
		WO 9738980 A	23-10-1997
		EP 0892786 A	27-01-1999
		HR 970199 A	30-06-1998
		NO 984714 A	09-10-1998
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. Aktenzeichen
PCT/EP 98/06571

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D239/52 C07D239/36 C07D239/60 C07D401/12 A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 14 534 A (BASF AG) 16. Oktober 1997 siehe Seite 8, Zeile 50 - Seite 10, Zeile 15; Anspruch 1; Tabelle 1 & WO 97 38980 A in der Anmeldung erwähnt -----	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. April 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/05/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06571

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19614534 A	16-10-1997	AU 2294097 A	07-11-1997
		CA 2251381 A	23-10-1997
		WO 9738980 A	23-10-1997
		EP 0892786 A	27-01-1999
		HR 970199 A	30-06-1998
		NO 984714 A	09-10-1998
<hr/>			